

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-226494

(P2002-226494A)

(43) 公開日 平成14年8月14日 (2002.8.14)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テームコード* (参考)
C 0 7 F 9/655		C 0 7 F 9/655	4 C 0 7 6
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	H 4 C 0 8 3
7/48		7/48	4 C 0 8 6
31/665		31/665	4 H 0 5 0
47/18		47/18	
審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 7 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-23258 (P2001-23258)

(22) 出願日 平成13年1月31日 (2001.1.31)

(71) 出願人 000228729

日本サーファクタント工業株式会社
東京都板橋区蓮根3丁目24番3号

(71) 出願人 000226437

日光ケミカルズ株式会社
東京都中央区日本橋馬喰町1丁目4番8号

(72) 発明者 小川 悦子

東京都板橋区蓮根3丁目24番3号 日本サ
ーファクタント工業株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リン酸L-アスコルビルマグネシウムの結晶化防止法、及び該方法を用いた皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】リン酸L-アスコルビルマグネシウムの皮膚外用製剤中での結晶化を有効に防止し、高い安定性を有するリン酸L-アスコルビルマグネシウムの皮膚外用製剤を提供する。

【解決手段】アミノ酸、アルカノールアミン、有機キレート剤及び又はこれらの塩を用いることによりリン酸L-アスコルビルマグネシウムの結晶化を有効に防止できる。

BEST AVAILABLE COPY

【特許請求の範囲】

【請求項1】アミノ酸及び又はその塩、アルカノールアミン、並びに有機キレート剤から任意に選ばれた1種類以上の添加剤を用いることを特徴とするリン酸 α -アスコルビルマグネシウムの溶液中での結晶化防止方法。

【請求項2】アミノ酸及び又はその塩、並びにアルカノールアミンから任意に選ばれた1種類以上の添加剤と、有機キレート剤の1種類以上を併用することを特徴とするリン酸 α -アスコルビルマグネシウムの溶液中での結晶化防止方法。

【請求項3】アミノ酸としてグルタミン酸、グリシン、塩酸リジン、イミノジコハク酸及び又はこれらの塩、アルカノールアミンとしてトリエタノールアミン、有機キレート剤としてフィチン酸、トリカルボキシブタンホスホン酸及び又はこれらの塩を用いることを特徴とする請求項1～2に記載のリン酸 α -アスコルビルマグネシウムの溶液中での結晶化防止方法。

【請求項4】請求項1～3に記載の添加剤を、リン酸 α -アスコルビルマグネシウムに対して0.01重量部～2.0重量部使用することを特徴とするリン酸 α -アスコルビルマグネシウムの溶液中での結晶化防止方法。

【請求項5】請求項1～4に記載の添加剤により結晶化を防止されたリン酸 α -アスコルビルマグネシウムを含む皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明はリン酸 α -アスコルビルマグネシウムの皮膚外用剤中での経時的な結晶析出を防止し、その美白作用、抗酸化作用、色素沈着防止作用、皮膚老化防止作用等のリン酸 α -アスコルビルマグネシウムの特性を著しく発揮させることができる皮膚外用剤に関する。

【0002】

【従来の技術】リン酸 α -アスコルビルマグネシウムは水溶性でかつ極めて安定なアスコルビン酸誘導体として化粧品、医薬部外品、医薬品等の皮膚外用剤に配合されている。しかしながらリン酸 α -アスコルビルマグネシウム水溶液は経時的に結晶化し沈殿を生ずる性質が強い難点を有していた。そのため製剤中に添加しても経時的に結晶化し沈殿を生じ、安定な製剤を調製することは困難であった。特に製剤の粘度が低い場合や外観が透明な製剤に添加する場合には特に著しい析出が生じて応用が困難な場合が多かった。またリン酸 α -アスコルビルマグネシウムを利用する製品の場合はエタノールのような低級アルコールが添加されることが多く、更に結晶化し沈殿を生ずる傾向が強かった。

【0003】この問題を解決するための先行技術としてリン酸 α -アスコルビルマグネシウムにリン酸 α -アスコルビルナトリウムを併用する結晶化防止方法（特開平10-007524）が開示されている。またヒドロキシ

エタンジホスホン酸塩及びジエチレントリアミン5酢酸塩の組み合わせによる結晶化防止方法（特開平10-147512）が開示されている。またHLBが15～20の非イオン性界面活性剤及び有機酸のナトリウム塩を配合する結晶化防止方法（特開平7-277940）が開示されている。またヒドロキシカルボン酸及びカルボキシル基を持つ水溶性高分子を使用する結晶化防止技術（特開平5-339123）が開示されている。またその他にガム質とセルロース系高分子の組み合わせ、ピロリドンカルボン酸及び又はこの塩、サイクロデキストリン、グルコン酸及び又はこの塩、シュウ酸及び又はこの塩、コハク酸及び又はこの塩、リンゴ酸及び又はこの塩、酒石酸及び又はこの塩、トリポリリン酸塩等が開示されている。

【0004】しかしながらこれらの結晶化防止剤はリン酸 α -アスコルビルマグネシウムの製剤中での結晶化をある程度防止できるもののその効果は不十分であり、特に経時的に発生する結晶化を長時間抑制することは困難であった。また製剤の粘度が低い場合や外観が透明な製剤、特にエタノール等の低級アルコール等を含有する製剤系に応用することは更に困難であった。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明はリン酸 α -アスコルビルマグネシウムの皮膚外用製剤中での結晶化を有効に防止することができる添加剤を見出すこと、及びそれらを使用してリン酸 α -アスコルビルマグネシウムが安定に配合された皮膚外用製剤の提供を課題とした。

【0006】

【課題を解決するための手段】このように水溶液系で結晶化しやすいリン酸 α -アスコルビルマグネシウムの結晶化防止剤を鋭意探索した結果、添加剤としてアミノ酸及び又はこれらの塩、アルカノールアミン、有機キレート剤から任意に選ばれた1種類以上を添加することによって良好に結晶化防止ができること、特にアミノ酸及び又はその塩、アルカノールアミンから任意に選ばれた1種類以上の添加剤と、有機キレート剤の1種類以上を併用することにより極めて良好な結晶化防止効果を見出した。これらの添加剤によりエタノール等の親水性有機溶剤を10%程度まで含有する水溶液系でも十分結晶防止効果が発揮できることを見出し、本発明を完成した。

【0007】

【発明の実施の形態】更に本発明を詳細に説明する。アミノ酸及び又はアミノ酸塩としては α -アミノ酸及びそれらの誘導体としてグリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、シスチン、システイン、プロリン、ヒドロキシプロリン、アスパラギン酸、イミノジコハク酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、ヒスチジン、リジン等が挙げられる。その他のアミノ酸関連物質として γ -アミノ酪

酸、ピロリドンカルボン酸、 ϵ -アミノカプロン酸、グルタチオン等を使用することができる。これらは、遊離及び又は塩の状態で使用される。これらの中で特にグルタミン酸、グリシン、塩酸リジン、イミノジコハク酸、及びそれらの塩が好ましい。

【0008】アルカノールアミン類としてはモノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、イソプロパノールアミン等を使用することができる。これらの中で特にトリエタノールアミンが好ましい。

【0009】有機キレート剤としてはアルカリ土類金属に対してキレート力を有するものであり、例えば室温でpH6~9の範囲でマグネシウムに対するキレート安定化定数が1.0~9.0の範囲にあるキレート剤が適当である。具体的にはアルキルアミノポリカルボン酸類、アルキルヒドロキシアミン類、有機ホスホン酸類及び又は有機リン酸エステル類、ヒドロシカルボン酸類等が挙げられる。アルキルアミノカルボン酸類としては、エチレンジアミン4酢酸、ニトリロ3酢酸、ヒドロキシエチルエチレンジアミン3酢酸、ジエチレントリアミン5酢酸、トリエチレントトラミン6酢酸、ヒドロキシエチルイミノ2酢酸、ジヒドロキシエチルグリシン等が挙げられる。これらは、遊離及び又は塩の状態で使用される。

【0010】アルキルヒドロキシアミン類としては、テトラヒドロキシエチルエチレンジアミン等が挙げられる。有機ホスホン酸類及び又は有機リン酸エステル類としては、フィチン酸、ヒドロキシエタンジホスホン酸、トリカルボキシブタンホスホン酸等が挙げられる。これらは、遊離及び又は塩の状態で使用される。ヒドロシカルボン酸類としては、クエン酸、グリコール酸、酒石酸、乳酸等が挙げられる。これらは、遊離及び又は塩の状態で使用される。

【0011】これらの中で特に、フィチン酸、トリカルボキシブタンホスホン酸、及びそれらの塩が好ましい。これらの添加剤はリン酸L-アスコルビルマグネシウムに対して0.01重量部以上、好ましくは0.02重量部以上で2.0重量部程度まで使用するのが望ましい。使用量が0.01重量部未満では結晶化防止効果が認められず、また2.0重量部を超えて添加しても特に効果の増加は認められない。

【0012】本発明の結晶化防止法で用いる結晶化防止剤は、リン酸L-アスコルビルマグネシウムを0.1重量%~5.0重量%含む製剤中で有効に使用することができる。

【0013】本発明の結晶化防止法で用いる結晶化防止剤は、一般的なクリーム、軟膏、ローション、乳液等の皮膚外用剤で使用することができる。

【0014】本発明で用いる結晶化防止剤を使用する方法としては特に制限はないが、製剤を調製する際の水相にリン酸L-アスコルビルマグネシウムとともに溶解させる方法で容易に製剤化が可能である。溶解温度は、一般に製剤を調製する際に適用される温度で良い。

【0015】また同時に皮膚外用剤に使用される他の原料を併用することができる。具体的には油分、高級アルコール、脂肪酸、紫外線吸収剤、粉体、顔料、界面活性剤、多価アルコール、糖類、ポリマー類、生理活性物質、酸化防止剤、香料、防腐剤等が挙げられる。

【0016】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明の技術範囲がこれらに限定されるものではない。なお配合量は重量%で示す。

実施例1~10、比較例1~10

試料の調製

常法に従い実施例及び比較例に示す組成の試験溶液を調製した。

(2) 評価方法

結晶化防止の評価は実施例及び比較例の試料を密閉容器に取り、蓋で密閉して $5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、 $25 \pm 0.5^\circ\text{C}$ 、 $45 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の恒温槽にそれぞれ3ヶ月間放置した後、水溶液中のリン酸L-アスコルビルマグネシウムの結晶析出度を目視で下記基準により評価した。全く結晶が確認されない

僅かに結晶が確認された

×結晶が確認された

リン酸L-アスコルビルマグネシウムの残存率の評価

は、3ヶ月間放置した試料溶液を、析出した結晶を濾過により除去して得られた液の高速液体クロマトグラフ法による定量法により求めた。

【0017】

【表1】

実施例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
リン酸-L-アスコルビルマグネシウム	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
塩化リジン	1.0									0.3
グリシン		1.0								
グルタミン酸ナトリウム			1.0							
アスパラギン酸2ナトリウム				1.0					1.0	
アルギニン				2.0				1.0	1.5	
イミノジコハク酸4ナトリウム					1.0					
クエン酸3ナトリウム								1.0		
EDTA-2Na								1.0		
フィチン酸12ナトリウム						1.0				
トリポリリン酸ナトリウム							1.0			0.2
ヒドロキシステアリン酸4ナトリウム									0.5	
トリエタノールアミン										0.5
エタノール	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
5℃	外観	△	△	○	○	○	○	○	○	○
	残存率 (%)	99.1	98.9	99.1	99.2	99.1	99.5	99.2	99.0	98.7
25℃	外観	△	○	○	○	○	○	○	○	○
	残存率 (%)	98.7	98.1	98.1	98.2	99.0	98.0	98.9	98.7	98.6
45℃	外観	△	△	△	△	○	○	○	○	○
	残存率 (%)	98.0	98.0	97.8	98.0	98.3	97.2	98.0	98.1	97.9

【0018】

【表2】

比較例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
リン酸-L-アスコルビルマグネシウム	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
リン酸-L-アスコルビルナトリウム		2.0								
トリポリリン酸ナトリウム			1.0			1.0	2.0			
グルコン酸ナトリウム			1.0	0.5	1.0		1.0		2.0	2.0
シュウ酸ナトリウム				1.0				2.0	0.5	1.5
アルギン酸ナトリウム				0.5	0.5			2.0		
カルボキシメチルセルロース					0.5				0.5	0.5
β-リノール酸60硬化ヒドロキシ油						1.0	1.0		2.0	1.0
エタノール	8	8	8	8	8	8	8	8	8	8
精製水	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部	残部
5℃	外観	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	残存率 (%)	82.0	85.0	87.0	89.0	87.1	86.1	87.6	83.1	86.1
25℃	外観	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	残存率 (%)	82.0	80.1	80.0	82.0	79.9	79.1	77.6	78.1	79.2
45℃	外観	×	×	×	×	×	×	×	×	×
	残存率 (%)	72.0	70.1	70.3	72.1	69.9	70.0	68.6	69.1	69.3

【0019】表1及び表2に示されるようにアミノ酸及び又はその塩、アルカノールアミン、並びに有機キレート剤から任意に選ばれた1種類以上の添加剤を用いることにより、アルコールを含有する水溶液中で良好な結晶化防止効果が得られる。特にアミノ酸及び又はその塩、

実施例11：美白ローション1

(処方)

油相

香料

エタノール

メチルパラベン

水相

グリチルリチン酸ジカリウム

ソルビトール発酵多糖液

水溶性甘草抽出物

1, 3ブチレングリコール

グリセリン

リン酸-L-アスコルビルマグネシウム

グルタミン酸ナトリウム

フィチン酸12ナトリウム

又はアルカノールアミン、と有機キレート剤の併用が極めて良好な結晶化防止効果が得られる。

【0020】更にグルタミン酸ナトリウムとフィチン酸12ナトリウムを用いたリン酸-L-アスコルビルマグネシウムを含む化粧品処方の具体例を示す。

重量%

0.5

0.05

8.0

0.2

0.2

5.0

0.2

2.0

2.0

3.0

0.3

0.1

精製水	残部
(調製法)	
常法に従い透明ローション組成物を調製した。	
実施例12：美白ローション2	
(処方)	
油相	重量%
	0.5
香料	0.05
エタノール	8.0
メチルパラベン	0.2
水相	
グリチルリチン酸ジカリウム	0.2
キサンタンガム水溶液	5.0
水溶性甘草抽出物	0.2
1,3ブチレングリコール	2.0
D-マンニット	2.0
リン酸L-アスコルビルマグネシウム	5.0
グルタミン酸ナトリウム	0.3
フィチン酸12ナトリウム	0.1
精製水	残部
(調製法)	
常法に従い透明ローション組成物を調製した。	
実施例13：美白ローション3	
(処方)	
油相	重量%
	0.5
香料	0.05
エタノール	8.0
メチルパラベン	0.2
水相	
グリチルリチン酸ジカリウム	0.2
海藻エキス水溶液	5.0
水溶性甘草抽出物	0.2
1,3ブチレングリコール	2.0
ソルビトール	2.0
リン酸L-アスコルビルマグネシウム	3.0
グルタミン酸ナトリウム	0.3
精製水	残部
(調製法)	
常法に従い透明ローション組成物を調製した。	
実施例14：美白乳液	
(処方)	
油相	重量%
モノステアリン酸グリセリル	1.4
ポリオキシエチレンセチルエーテル	2.0
テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット	0.5
水素添加大豆リン脂質	0.2
ベヘニルアルコール	1.0
パルミチン酸セチル	1.5
スクワラン	3.0

トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル	3.0
シクロメチコン	5.0
水溶性甘草抽出物	0.1
グリチルレチン酸ステアリル	0.1
ビタミンE	0.1
フェノキシエタノール	0.5
プロピルパラベン	0.1
水相	
リン酸L-アスコルビルマグネシウム	3.0
グルタミン酸ナトリウム	0.3
フィチン酸12ナトリウム	0.1
キサンタンガム水溶液	15.0
1,3ブチレングリコール	5.0
メチルパラベン	0.2
精製水	残部

(調製法)

乳化法の常法に従い組成物を調製した。

実施例15:美白クリーム

(処方)

油相	重量%
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	2.0
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン	5.0
セタノール	3.0
ステアリルアルコール	2.0
スクワラン	5.0
2-エチルヘキサン酸セチル	5.0
1,3-ブチレングリコール	5.0
ビタミンE	0.1
メチルポリシロキサン	0.2
フェノキシエタノール	0.5
プロピルパラベン	0.1
水相	
リン酸L-アスコルビルマグネシウム	3.0
グルタミン酸ナトリウム	0.3
ソルビトール発酵多糖液	2.0
メチルパラベン	0.2
精製水	残部

(調製法) 乳化法の常法に従い組成物を調製した。実施例11~13のリン酸L-アスコルビルマグネシウムの結晶化防止及び残存率の評価は実施例1~10、比較例1~10と同様にして行った。実施例14~15の結晶化防止の評価は、乳化組成物を光学顕微鏡用スライドガラス上に少量取りその上からカバーガラスを被せて押し付けた後、光学顕微鏡で500倍の倍率で観察することにより実施例1~10、比較例1~10と同様の評価基準で評価した。実施例14~15のリン酸L-アスコルビルマグネシウムの残存率の評価は、乳化物を適量のイソプロピルアルコールで溶解後、実施例1~10、比較例1~10と同様にして行った。これらの結果を表3に示す。

【0021】

【表3】

	外観	残存率(%)
実施例11	○	99.3
実施例12	○	99.1
実施例13	○	98.8
実施例14	○	98.5
実施例15	○	98.8

【0022】表3に示されるようにグルタミン酸ナトリウム及び又はフィチン酸12ナトリウムを用いることにより、透明系化粧品処方又は乳化処方で良好な結晶化防止効果が得られる。特にグルタミン酸ナトリウムとフィチン酸12ナトリウムの併用が極めて良好な結晶化防止

効果が得られる

【0023】

【発明の効果】以上詳しく示したように、本発明によればリン酸L-アスコルビルマグネシウムの皮膚外用製剤

中での結晶化を有効に防止し、美白作用、抗酸化作用、色素沈着防止作用、皮膚老化防止作用等のリン酸L-アスコルビルマグネシウムの特性を著しく発揮させることができる皮膚外用剤が提供される。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

(参考)

A 6 1 K 47/20

A 6 1 K 47/20

47/24

47/24

A 6 1 P 17/00

A 6 1 P 17/00

F ターム(参考) 4C076 AA11 BB31 CC22 DD37 DD43

DD49 DD50Q DD51Q DD61Q

DD63Q FF15 FF63

4C083 AA112 AC022 AC072 AC102

AC122 AC132 AC172 AC182

AC352 AC402 AC422 AC442

AC482 AC531 AC532 AC541

AC542 AC581 AC582 AC642

AC791 AC792 AC901 AC902

AD172 AD212 AD352 AD532

AD572 AD641 AD642 AD662

BB45 CC04 CC05 DD23 DD27

DD31 EE16

4C086 AA01 AA02 DA37 MA01 MA05

MA17 MA63 NA02 NA03 ZA89

4H050 AA02 AD40

This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record.

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.